INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°36

BUSCA REALIZADA EM 22 DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 21 ARTIGOS E 13 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

TOCILIZUMABE

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste estudo, os autores realizaram uma revisão sistemática para avaliar os resultados associados ao tratamento com tocilizumabe (TCZ) em pacientes com COVID-19. Os autores identificaram 352 registros através da busca sistemática, dos quais 10 artigos preencheram os critérios de inclusão. Além disso, um estudo *pré-print* também foi adicionado. Assim, onze estudos observacionais envolvendo 29 pacientes foram incluídos. Na avaliação do desfecho primário (mortalidade), seis pacientes morreram,em média, com 5,4 dias de hospitalização. Cerca de 85% dos pacientes precisaram de internação na UTI. A dosagem de TCZ variou de 6-8 mg/kg e a frequência variou de uma a quatro vezes durante a hospitalização. A maioria dos pacientes receberam o medicamento quando houve um aumento da necessidade de oxigênio junto com aumento de marcadores inflamatórios. Dos 29 pacientes, 15 receberam apenas TCZ e o restante recebeu corticosteroide, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e/ou outra terapia antiviral. Houve três relatos de complicações relacionadas a medicamentos, incluindo hipertrigliceridemia em dois pacientes e um incidente de prolongamento do intervalo QT devido a hidroxicloroquina. Os autores concluem que TCZ parece ser benéfico no tratamento da COVID-19. No entanto, reiteram que ensaios clínicos randomizados mais robustos podem confirmar esses benefícios.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 9/16 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica (meta-análise não realizada). Os autores não relataram se seguiram um protocolo de revisão. O pequeno tamanho da amostra desses estudos observacionais e a heterogeneidade dos resultados, incluindo a escassez dos dados de resultados clínicos, limita a generalização deste estudo.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO RÁPIDA \ *CANADÁ E GRÉCIA*

Foi realizada uma revisão rápida sobre as propriedades antivirais da hidroxicloroquina (HCQ), juntamente com os dados atualmente disponíveis sobre o seu uso na segurança do tratamento da COVID-19. A atividade protetora da HCQ contra SARS-CoV-2 foi alimentada pela reprodução e ampla disseminação de resultados favoráveis pelas mídias sociais. Os autores questionam se a HCQ é protetora contra SARS-CoV-2, e comentam que as propriedades antivirais da cloroquina e da HCQ tiveram seu interesse alimentado pela reprodução e ampla disseminação de resultados favoráveis pelas mídias sociais. Estudos apontam que pacientes que fazem uso prolongado de HCQ para tratamento de reumatismo ou lúpus, diagnosticados com COVID-19, tiveram mortalidade superior ao de outros casos de COVID-19. Outro estudo ecológico analisou a curva de mortalidade entre países que adotaram o uso de antimaláricos e os que não adotaram e conclui que a curva era inversamente proporcional ao uso destes medicamentos. Os autores mencionam que até 1º de maio, existiam 61 ensaios clínicos registrados para avaliar principalmente o benefício (ou não) da HCQ na fase pré e pós-exposição em

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

indivíduos de alto risco. Sobre a eficácia do tratamento contra COVID-19 com uso de HCQ, um ensaio clínico chinês comentou que os resultados demonstraram que o fosfato de cloroquina é superior ao tratamento de controle, sem detalhar o estudo. Na sequência, eles mencionam o estudo de Gautret *et al.* com 36 pacientes, com sintomas leves ou limitados, que concluiu que 70% dos pacientes tratados com HCQ foram curados virologicamente no dia 6, em comparação com apenas 12,5% do grupo controle. Este artigo foi amplamente criticado, especialmente por falhas metodológicas, como a ausência de desfechos clínicos e exclusão de subgrupos com desfechos desfavoráveis. Outros estudos são apontados como tendo associação positiva entre tratamento com HCQ e melhora clínica em indivíduos com sintomas leves. Por outro lado, a eficácia da HCQ na COVID-19 em pacientes críticos não apresentou resultados semelhantes. Os autores concluem que, a partir dos dados existentes, apesar do uso regular de HCQ não sugerir proteção absoluta contra a infecção pelo SARS-CoV-2, parece haver proteção relativa por meio da profilaxia pré e pós-exposição em indivíduos de alto risco, que poderá ser confirmada por meio dos ensaios clínicos em curso. Sobre a eficácia, a combinação HCQ mais azitromicina pode diminuir o derramamento viral e a transmissão da COVID-19, contribuir na melhora clínica nos quadros leves a moderadas, reduzindo a necessidade de UTI. Os dados não apoiam o uso em casos graves. E que HCQ por si só não está associada ao aumento do risco de arritmias; porém, sua combinação com azitromicina, pode aumentar o risco de eventos cardíacos adversos, exigindo monitoramento. Finalmente, os autores comentam que "...a administração empírica precoce de curto prazo de HCQ em indivíduos sintomáticos pode ser uma estratégia segura e de baixo custo."[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR-2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo não atendeu nenhum dos critérios analisados. Os autores mencionaram que fizeram uma revisão rápida, mas a pergunta não estava no formado PICO, não havia menção das bases pesquisadas, critérios de inclusão e exclusão, ou análise de risco de viés dos estudos inseridos. Foram mencionados alguns resultados negativos sobre o uso da HCQ em relação a segurança, e sobre o método de alguns estudo com bons resultados. A maior parte dos estudo incluídos apresentaram resultados positivos em casos com sintomatologia leve e moderada.

VACINA

ENSAIO CLÍNICO DE FASE I \ *CHINA*

Os autores discorrem de um estudo de fase 1 para escalonamento de dose, de centro único, aberto, não randomizado, de uma vacina contra COVID-19 com vetor de Ad5 em Wuhan, China. Adultos saudáveis com idade entre 18 e 60 anos foram selecionados e alocados em um dos três grupos de doses (5× 1010 [dose baixa] 1 × 1011 [dose média] e 1,5 x 1011 [dose alta] partículas virais) para receber uma injeção intramuscular da vacina. O desfecho primário foram eventos adversos nos 7 dias após a vacinação. A segurança foi avaliada 28 dias após a vacinação. Os anticorpos específicos produzidos foram quantificados com ELISA, e as respostas de anticorpos neutralizantes induzidas pela vacinação foram detectadas com testes de neutralização do vírus SARS-CoV-2 e neutralização de pseudovírus. As respostas das células T foram avaliadas por imunospot enzimático e ensaios de citometria de fluxo. Este

estudo está registrado no ClinicalTrials.gov, NCT04313127. Foram examinados 195 indivíduos quanto à elegibilidade, sendo que nenhum tinha sido infectado previamente com o SARS-CoV-2, o que foi confirmado por resultados negativos de anticorpos IgM e IgG séricos específicos com um kit de teste rápido e por *swab* faríngeo, anal ou de catarro. Desses, 108 participantes (51% masculino, idade média de 36,3 anos) foram recrutados e receberam dose baixa (n = 36), dose média (n = 36) ou dose alta (n = 36) da vacina. Pelo menos uma reação adversa nos primeiros 7 dias após a vacinação foi relatada em 30 (83%) participantes no grupo de dose baixa, 30 (83%) participantes no grupo de dose média e 27 (75%) participantes no grupo de dose alta. A reação adversa mais comum foi dor no local da injeção, relatada em 58 (54%) participantes e as reações adversas sistemáticas mais comumente relatadas foram febre (50 [46%]), fadiga (47 [44%]), dor de cabeça (42 [39%]) e dores musculares (18 [17%]). As reações adversas relatadas em todos os grupos de doses foram de gravidade leve ou moderada. Nenhum evento adverso grave foi observado dentro de 28 dias após a vacinação. A concentração dos anticorpos neutralizantes aumentou significativamente no dia 14 e atingiram o pico 28 dias após a vacinação. A resposta específica das células T circulantes atingiu o pico no dia 14 após a vacinação. Os autores concluem que a vacina para COVID-19 vetorizada com Ad5 é tolerável e imunogênica em adultos saudáveis e que existe potencial para uma investigação mais aprofundada dessa vacina para o controle da doença. Um estudo de fase 2 em andamento na China (NCT04341389) fornecerá mais informações sobre a segurança e imunogenicidade da vacina contra COVID-19 vetorizada com Ad5.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials*, 7/8 critérios foram contemplados. O estudo demonstra algumas limitações, tais como: o pequeno tamanho da amostra avaliada, estudo aberto, o curto período de tempo para acompanhamento dos pacientes, a ausência de um grupo controle, bem como a ausência de randomização para alocação dos pacientes nos grupos. Os participantes foram incluídos sequencialmente em cada grupo. Dos pacientes incluídos no estudo, somente 16% tinham mais que 50 anos, fornecendo informações limitadas sobre a capacidade de gerar uma resposta celular e humoral potente na população idosa.

INIBIDORES DE PD-1, BRAF E MEK

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESPANHA*

O estudo verificou se há relação entre imunoterapias em pacientes com melanoma e aumento de risco de desenvolver formas graves de COVID-19. Foram sumarizados dados de 50 pacientes de 26 hospitais espanhóis, que deram entrada entre os dias 1 de abril e 17 de maio de 2020. Vinte e dois pacientes faziam uso de inibidores de PD-1, enquanto 16 utilizavam inibidores das proteínas BRAF e MEK. Outros 12 pacientes não faziam uso de nenhum medicamento. Do total de pacientes, 36 se encontravam no estágio IV de melanoma. Treze casos tiveram sintomas leves de COVID-19 e não necessitaram hospitalização. No grupo tratado com inibidores de PD-1, houve 50% de casos severos e 18% de críticos. Entre os tratados com inibidores de BRAF e MEK, observou-se 56% de casos severos e 19% de críticos. Entre os não tratados, ocorreram 25% de casos severos e 52% de casos

críticos. Até o último dia de acompanhamento, 30 pacientes foram curados, 4 pacientes faleceram em função do progresso do melanoma e 9 faleceram devido a complicações da COVID-19. A maioria das mortes ocorreram em homens mais velhos (78 anos, IQR: 70 – 91 *vs.* 65 anos, iqr: 6 – 94 anos; $p = 0,0079$). Não houve diferença significativa nas mortes decorrentes de COVID-19 entre indivíduos tratados e não tratados (p = 0,073): 16% de óbitos em pacientes tratados com inibidores de PD-1, 15% tratados com inibidores de BRAF e MEK e 36% sem tratamento específico para melanoma. Os autores discutem que os resultados não mostraram tendência a casos mais severos de COVID-19 e morte em pacientes com tratamento contra melanoma. Assim, os tratamentos devem ser mantidos quando da infecção por SARS-CoV-2. Ademais, discutem que a menor taxa de mortes em pacientes em estágios avançados de melanoma pode ser um artefato em decorrência do número reduzido da amostra, ou de comorbidades não ponderadas nas análises.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 5 de 11 critérios foram atendidos, revelando baixa qualidade metodológica. Como limitações observadas, podem-se citar a amostra pequena e assimetria elevada entre o número de indivíduos em cada grupo, não identificação de fatores de confusão e ausência de descrição sobre o tratamento implementado para combater a COVID-19. Além disso, trata-se de um estudo que ainda não foi revisado por pares e sua qualidade metodológica pode ser questionada antes de ser aceita para publicação.

CORTICOSTEROIDE

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

A síndrome respiratória aguda grave e a disfunção de múltiplos órgãos evolui de forma rápida na COVID-19 e estão associadas a uma alta taxa de mortalidade. As evidências ainda são inconclusivas quanto ao benefício do uso de corticosteroides para COVID-19. Neste estudo de uma coorte de 244 pacientes em estágio grave da doença com média de idade de 62 anos (IQR: 50-71), todos receberam terapia antiviral (oseltamivir, arbidol, lopinavir/ritonavir, ganciclovir e interferon alfa). O grupo de pacientes com o uso de terapia padrão em associação de corticosteroide estava composto por 151 pacientes (62%), e o grupo que não recebeu, composto por 93 (38%) pacientes. Quando avaliado o desfecho de mortalidade no 28° dia em ambos os grupos, obteve-se que 5 (5,4%) e 79 (52,3%) pacientes faleceram no grupo de que não usou corticosteroide e do grupo que usou, respectivamente. A mediana do período de administração do corticosteroide foi de 8 dias. O desfecho de disfunção de múltiplos órgãos foi maior no grupo de pacientes que receberam corticosteroide. Análise multivariada que foi realizada para ajustar as principais variáveis associadas à propensão da mortalidade indicou que o tratamento com corticosteroide é independente da mortalidade geral (OR ajustado 1,05; IC95% 0,15 – 7,46). 147/244 (60%) apresentavam dispneia e 87/244 (36%) apresentavam síndrome respiratória aguda grave e na análise de subgrupos, o tratamento com corticosteroides não estava associado à mortalidade em 28 dias de acompanhamento (ambos, $p > 0,3$). Quando se faz uma análise pareada entre os grupos com 31 pacientes em cada e avalia a taxa de mortalidade em 28 dias, observou-se

que 39% foi a taxa de mortalidade no grupo de uso de corticosteroide e 16% nos pacientes que não fizeram uso (*p* = 0,09), sem diferença significativa entre os grupos. Observou-se que ao incluir o corticosteroide ao tratamento antiviral padrão, não ocorreu associação com a mortalidade nos 28 dias de acompanhamento (*p* = 0,17). Entretanto, o aumento da dose no uso de corticosteroide está associado, com significância estatística, ao risco elevado de mortalidade (*p* = 0,003); a cada 10mg de aumento de dose estava associado com um adicional de 4% no risco de mortalidade (RR 1.04, 95% CI 1.01 – 1.07). Os autores concluem que há efeito limitado no uso de corticosteroide e que poderá impactar na sobrevida global do paciente grave com a COVID-19. Reiteram que, devido aos seus eventos adversos, o uso de corticosteroide deve administrado com cautela.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10/11 critérios foram atendidos. O estudo traz como maior fragilidade o fator de confusão de pacientes que usam corticosteroides para doenças subjacentes. Os grupos analisados foram homogêneos, embora o número de pacientes seja diferente. Os autores realizam uma análise de subgrupos a fim de controlar os fatores de confusão.

ANTICOAGULANTES

COORTE PROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Os autores compararam as características clínicas de pacientes com AVC e COVID-19 com as características de pacientes sem COVID-19 (controles contemporâneos); além de comparar com pacientes com AVC isquêmico de uma coorte histórica (controles históricos). Durante o período do estudo, dos 3556 pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19, 32 pacientes (0,9%) tiveram AVC isquêmico comprovado por imagem. O AVC criptogênico foi mais comum em pacientes com COVID-19 (65,6%) em comparação aos controles contemporâneos (30,4%, *p* = 0,003) e aos controles históricos (25,0%, *p* <0,001). As comparações entre a coorte AVC e COVID-19 contra a coorte contemporânea e contra a coorte histórica demonstram diferenças significativas no uso da terapia anticoagulante (78,1% e 23,9%, *p* < 0,001; 78,1% e 25%, *p* < 0,001, respectivamente). Os autores sugerem que ensaios clínicos avaliem se os anticoagulantes poderiam atenuar o risco de AVC isquêmico em pacientes com COVID-19.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos e 2 não se aplicavam, o que indica boa qualidade metodológica. Apesar da vasta análise realizada pelos autores, não houve identificação de fatores de confusão. Além disso, os autores mencionam que o tamanho amostral do estudo e a possibilidade de viés de seleção são importantes limitações.

LOPINAVIR/RITONAVIR

COORTE RETROSPECTIVA \ CHINA

Neste estudo de coorte retrospectiva, realizado no Hospital Popular nº 3 da província de Hubei, China, os dados de prontuário de 120 pacientes infectados com SARS-CoV-2, dados clínicos e duração da presença do vírus foram comparados entre pacientes tratados com lopinavir/ritonavir (LPV/r) logo no início dos sintomas da doença com pacientes que não receberam este tratamento. A idade média foi de 52 anos, 54 (45%) eram do sexo masculino e 78 (65%) receberam tratamento com LPV/r. A duração média da detecção do RNA da SARS-CoV-2 desde o início dos sintomas foi de 23 dias (IQR: 18-32 dias). A idade avançada (OR = 1,03, IC 95%: 1,00-1,05, *p* = 0,03) e o não tratamento com LPV/r (OR = 2,42, IC 95% 1,10-5,36, *p* = 0,029) foram fatores de risco independentes da presença prolongada de RNA viral. Pacientes que iniciaram o tratamento com LPV/r dentro de 10 dias a partir do início dos sintomas, mas não iniciaram a partir do dia 11, tiveram uma duração da infecção viral significativamente menor em comparação com aqueles sem tratamento com LPV/r (mediana 19 dias versus 28,5 dias, Log-rank *p* <0,001). Os autores concluem que a administração de LPV/r nos primeiros dias da infecção com SARS-CoV-2 pode reduzir a duração da presença de RNA viral.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* 7/11 critérios foram atendidos. Algumas limitações do estudo foram apontadas: (i) a detecção de RNA viral não necessariamente indica a presença infeciosa do vírus; (ii) devido às estratégias de triagem, quase todos os pacientes foram categorizados como tendo casos leves a moderados de COVID-19 e é necessário cautela ao extrapolar esses dados para pacientes gravemente enfermos; (iii) a estimativa da duração da presença do RNA viral foi limitada pela frequência de coleta de amostras respiratórias e pela falta de detecção quantitativa de RNA viral, o que poderia ter um viés da coleta do *swab*; (iv) casos fatais foram excluídos da análise final, porque todos tinham RNA de SARS-CoV 2detectável até a morte e a associação entre a presença de RNA viral e mortalidade não pôde ser avaliada a e (iv) a interpretação dos resultados foi limitada pelo tamanho da amostral. Ainda são necessários estudos de coorte com um bom tamanho amostral para definir melhor os fatores de risco para presença prolongada de RNA viral.

HIDROXICLOROQUINA, CLOROQUINA, MACROLÍDEOS

COORTE – EVIDÊNCIA DE MUNDO REAL \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Foi realizado um estudo para avaliar o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina isoladamente ou em combinação com um macrolídeo (azitromicina ou claritromicina) para o tratamento de COVID-19, a partir de um registro multinacional sobre a aplicabilidade destes tratamentos no mundo real. Os principais desfechos avaliados foram associação entre os esquemas de tratamento e óbito hospitalar, e a ocorrência de arritmias ventriculares clinicamente significativas. Os dados foram obtidos de 671 hospitais de seis continentes. Foram incluídos pacientes hospitalizados entre 20 de dezembro de 2019 e 14 de abril de 2020, com um resultado laboratorial positivo para SARS-

CoV-2, que tivessem recebido dentro de 48 horas após o diagnóstico um dos seguintes tratamentos: cloroquina isolada, ou cloroquina com macrolídeo, ou hidroxicloroquina isolada ou hidroxicloroquina com macrolídeo. Pacientes que não receberam nenhum desses tratamentos compuseram o grupo controle. O critério tempo de início do tratamento foi importante principalmente para evitar a inclusão de pacientes cujo tratamento possa ter começado durante uma fase crítica da doença, evitando distorcer a interpretação dos resultados. Aplicados os critérios, foram incluídos 96.032 casos (receberam algum dos 4 esquemas de tratamento) e 81.144 controles. Entre os casos, 1.868 receberam cloroquina (CLQ), 3.783 receberam cloroquina com macrolídeo (CLQ+MCL), 3.016 receberam hidroxicloroquina (HCQ), 6.221 receberam hidroxicloroquina com macrolídeo (HCQ+MCL). A dose diária média e a duração foram as seguintes: CLQ 765mg (DP: 308) e 6,6 dias (DP: 2,4); HCQ 596mg (DP: 126) e 4,2 dias (DP: 1,9); CLQ + MCL 790mg (DP: 320) e 6,8 dias (DP: 2,5); e HCQ+MCL 597mg (DP: 128) e 4,3 dias (DP: 2,0). A mortalidade hospitalar global foi de 11,1% (n = 10.698), sendo maior no grupo tratado que no grupo controle ($p < 0{,}0001$). Comparado com o grupo controle, a HCQ (HR = 1,335; IC95%: 1,223 – 1,457), a HCQ + MCL (HR = 1,44; IC95%: 1,368 – 1,531), CLQ (HR = 1,365; IC95%: 1,218 – 1,531) e CLQ + MCL (HR = 1,368, IC95%: 1,273 – 1,469) foram independentemente associados a um risco aumentado de mortalidade hospitalar. Quanto ao desfecho de arritmia ventricular, comparados com o grupo controle, os grupos HCQ (HR = 2,369; IC95%: 1,935-2,900), HCQ+MCL (HR = 5,106; IC95%: 4,106 – 5,983), CLQ (HR = 3,561; IC95%: 2,760 – 4,596) e CLQ+MCL (HR = 4,011, IC95%: 3,344 – 4,812) foram independentemente associados a um risco aumentado de arritmia ventricular durante a hospitalização. Os autores concluíram que, apesar das limitações dos estudos observacionais, os resultados deste estudo sugerem não só ausência de benefício terapêutico, mas também dano potencial com o uso de esquemas de hidroxicloroquina ou cloroquina (com ou sem macrolídeo) em pacientes hospitalizados com COVID-19.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, foram atendidos 9/11 critérios. Como não houve seguimento completo dos indivíduos inseridos na coorte, dois itens da ferramenta não eram aplicáveis na avaliação da qualidade. Os pontos fortes do estudo são o tamanho amostral e a representatividade de todos os continentes. Além disso, as análises estatísticas para possíveis fatores de confusão foram realizadas. Ainda assim os autores ressaltam que os dados não se aplicam ao uso de qualquer regime de tratamento usado em ambiente ambulatorial e extra-hospitalar, e que os ensaios clínicos randomizados são necessários para concluir sobre o benefício ou dano nos pacientes com COVID-19.

INSULINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ ITÁLIA

Trata-se de um estudo no qual os autores buscaram avaliar os efeitos do controle glicêmico na progressão clínica da COVID-19 em pacientes com hiperglicemia. Para isso, foram avaliados os dados de 187 pacientes com quadro moderado de COVID-19 e desses, 59 foram selecionados. Trinta e quatro

(57,6%) pacientes eram normoglicêmicos e 25 (42,4%) eram hiperglicêmicos, sendo que 8 pacientes (23,5%) com normoglicemia e 18 (72%) com hiperglicemia tinham diagnóstico de diabetes antes da internação. No grupo hiperglicêmico, 10 (40%) e 15 (60%) foram tratados sem e com infusão de insulina, respectivamente. Todos os pacientes foram tratados com protocolo padrão, incluindo oxigenoterapia não invasiva, 200 mg de hidroxicloroquina (1 a 2x/dia) e lopinavir/ritonavir (200/50 mg) e as medicações que os pacientes faziam uso antes da internação foram mantidas. Inicialmente, a concentração sérica de IL-6 e dímero-D foram significativamente maiores no grupo hiperglicêmico do que no grupo normoglicêmico (P <0,001). Apesar de todos os pacientes estarem em tratamento padrão para a infecção por COVID-19, as concentrações de IL-6 e dímero-D persistiram mais altas em pacientes com hiperglicemia durante a hospitalização. Em uma análise de regressão de Cox ajustada ao risco, tanto os pacientes com hiperglicemia quanto os pacientes com diabetes apresentaram maior risco de doença grave do que aqueles sem diabetes e normoglicemia. A análise de regressão de Cox evidenciou que pacientes com hiperglicemia tratados com infusão de insulina apresentavam menor risco de doença grave do que pacientes sem infusão de insulina. Os autores concluem que a infusão de insulina pode ser um método eficaz para manutenção da glicemia e melhorar impedir uma progressão ruim da COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 5/8 critérios foram contemplados. Trata-se de ser um estudo pequeno, com tamanho amostral reduzido. Apesar de saber que pacientes com diabetes possuem pior prognóstico no curso da COVID-19, ainda são necessários estudos mais robustos que comprovem o melhor método para manutenção da normoglicemia em pacientes com esta doença, sejam eles diabéticos ou não.

ATIVADOR DE PLASMINOGÊNIO TECIDUAL

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

A fisiopatologia da COVID-19 possui estágios de comprometimento respiratório. O mais avançado se configura em uma síndrome respiratória aguda grave, a qual muitas vezes é refratária ao tratamento tradicional de suporte. Desta forma, os autores trazem a importância de considerar outras terapias que atuem impedindo a progressão da doença para a insuficiência respiratória fulminante. Os autores discorrem sobre o relato de cinco casos de pacientes com a COVID-19, com valor elevado do D-dímero > 1,5 µg/mL, com hipóxia grave e que necessitavam de cuidados de UTI e administraram o protocolo de terapia trombolítica com o ativador de plasminogênio tecidual (tPA): em todos os pacientes foram administrados um bolus intravenoso de 25 mg tPA por 2 horas, seguido de uma infusão contínua com 25 mg nas 22 horas seguintes. Após essa terapia, cada paciente foi submetido em uma infusão contínua de heparina. Nenhum evento adverso e sangramento foi observado no uso de tPA. Paciente 1: após a administração do tPA, o suporte ventilatório foi retirado no dia seguinte. No 12°dia após a administração de tPA, o paciente foi extubado. Os pacientes 2 a 5 não estavam intubados no momento da terapia com tPA, embora necessitassem, pelo seu quadro clínico. Após a administração de tPA, todos os pacientes obtiveram melhora de valor de saturação de oxigênio sucessivamente e não progrediram para uma intubação associada a uma insuficiência respiratória grave da COVID-19.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 05/10 critérios foram atendidos nessa série de casos. As características demográficas dos pacientes não foram descritas de forma completa, a inclusão de casos não foi realizada de forma consecutiva dentro de um período pré-estabelecido. Os autores conduziram uma descrição mais completa sobre a condição clínica dos pacientes e descreveram que nenhum evento adverso foi reportado após o uso da terapia com tPA. Foi realizada uma análise descritiva dos casos e não utilizou métodos estatísticos. Relatos de caso geram hipóteses, mas não são estudos de evidência robusta para tomada de decisão.

FINGOLIMODE, HIDROXICLOROQUINA, OSELTAMIVIR E PIPERACILINA/TAZOBACTAM

RELATO DE CASO \ *IRÃ*

Uma mulher de 42 anos com diagnóstico de esclerose múltipla remitente-recorrente tratada com fingolimode nos últimos quatro anos apresentou dores musculares, dificuldade de andar, distúrbios sensoriais e fraqueza no lado direito. Em 1º de março de 2020, ela começou a sentir piora nos sintomas. A paciente procurou atendimento médico em 5 de março. As investigações laboratoriais e radiografia de tórax levantaram a possibilidade de pneumonia. Foi iniciada terapia com azitromicina (500 mg por dia). Em 7 de março, ela desenvolveu tosse seca, dispneia e febre. Ela também apresentava taquicardia, aumento da frequência respiratória, discreta diminuição da pressão arterial (100/70 mm Hg) e da saturação de oxigênio (89%). Devido a esses sintomas, foi testada e diagnosticada com COVID-19. A terapia com fingolimode e azitromicina foi suspensa e iniciado tratamento com hidroxicloroquina, oseltamivir e piperacilina/tazobactam. Três dias depois, ela se sentia bem e seus sinais vitais se estabilizaram. Em 12 de março, todos os medicamentos, exceto hidroxicloroquina foram descontinuados. Os sintomas de tosse e dispneia juntamente com sintomas neurológicos foram melhorando gradualmente. A paciente recebeu alta após um período de 13 dias.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram contemplados, revelando alta qualidade metodológica. No entanto, não há descrição detalhada das características demográficas da paciente e os autores não mencionaram se houve algum evento adverso durante o tratamento. Além disso, não foram relatadas as dosagens de hidroxicloroquina, oseltamivir e piperacilina/tazobactam utilizadas na terapia da COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

BARICITINIBE

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Neste relato de caso, os autores descrevem o curso clínico de uma paciente de 87 anos, com artrite reumatoide (AR), em tratamento crônico com baricitinibe (>1 ano) que desenvolveu COVID-19 leve/moderada. Os autores informaram que o baricitinibe, um inibidor potente e seletivo das Janus Kinases (JAK), atualmente usado na terapia da AR, provavelmente poderia impedir a produção desregulada de citocinas pró-inflamatórias, normalmente observadas em pessoas com COVID-19. Em adição, acredita-se que esse anticorpo monoclonal pode se ligar à proteína quinase 1 associada a AP2 (AAK1), inibindo a entrada do vírus SARS-CoV-2 nas células do hospedeiro. Na admissão, em 10/03/2020, a paciente apresentou radiografia de tórax com presença de infiltrados basais bilaterais, linfopenia, aumento da proteína C reativa e concentrações séricas de IL-6 aumentadas. A paciente recebeu oxigenação suplementar, lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, enquanto continuou o tratamento da AR com o baricitinibe. Os autores informam que terapia proposta foi bem-sucedida, tendo a paciente se recuperado: atualmente é apirética, com saturação de oxigênio a 95% no ar ambiente. Embora nenhuma conclusão possa ser tirada a partir de um único caso, os autores alegam que o curso favorável da COVID-19 observado nessa paciente, apesar da idade avançada e da doença reumatológica, permite especular que o baricitinibe possa ter um impacto positivo nos resultados. Informam, por fim, que os dados neste relato, embora preliminares, apoiam a sugestão de avaliar clinicamente o uso de baricitinibe em pacientes com COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 01/08 critérios foram atendidos, indicando baixa qualidade metodológica. As características demográficas da paciente não foram claramente descritas no artigo. O histórico da paciente antes do tratamento, e sua condição clínica pós-intervenção foram descritos de forma superficial. A evolução clínica da paciente não foi apresentada como uma linha do tempo. Não há menção de confirmação da infecção por SARS-CoV-2, por nenhum método de diagnóstico. Não foram descritas as doses utilizadas no tratamento, tanto da artrite reumatoide (baracitinibe), quando dos medicamentos utilizados contra a COVID-19 (hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir). Não há informação sobre eventos adversos (danos) ou imprevistos decorrentes dos tratamentos.

OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste artigo, os autores descrevem a evolução clínica de uma paciente (41 anos) com COVID-19, e o uso da técnica de oxigenação por membrana extracorpórea veno-venosa (ECMO-VV), como tentativa de reversão de um quadro clínico grave de infecção por SARS-CoV-2. Com sintomas da COVID-19 há 4 dias, a paciente foi admitida na emergência com febre alta (40,1ºC), frequência cardíaca (FC) de 120 bpm, pressão arterial (PA) de 130/62 mmHg, frequência respiratória (FR) de 32 respirações por minuto e saturação de oxigênio de 89% no ar ambiente. Alterações no exame físico dos pulmões

foram confirmadas por tomografia computadorizada do tórax, que mostrou infiltrados bilaterais. Foi iniciado um tratamento empírico com vancomicina, piperacilina/tazobactam, azitromicina (AZC) e hidroxicloroquina (HCQ). Após 24h, o estado respiratório da paciente deteriorou-se progressivamente e ela foi intubada. Com a confirmação do diagnóstico de COVID-19, por RT-PCR, a paciente continuou com o uso da HCQ (400 mg/dia) e AZC (500 mg 2x/dia). Altas doses de vitamina C (6 g IV 2x/dia) e 220 mg/dia de sulfato de zinco via sonda orogástrica, também foram administrados. Apesar do manejo agressivo, a paciente desenvolveu síndrome respiratória aguda grave (SRAG), exigindo configurações de ventilação mecânica mais altas, em posição prona, por 18h diárias. A paciente apresentou aumento de enzimas hepáticas e desenvolveu insuficiência renal, devido à má perfusão dos órgãos. Noradrenalina foi utilizada para melhorar o status hemodinâmico. Tocilizumabe também foi administrado, a fim de inibir a cascada de citocinas. Apesar disso, a paciente continuou a descompensar; iniciou-se hemodiálise veno-venosa contínua para insuficiência renal, e ECMO-VV. Dois dias após o início da ECMO-VV, devido a um valor de dímero D gravemente elevado, ela iniciou o tratamento com enoxaparina sódica (1 mg/kg); no entanto, sua contagem de plaquetas diminuiu em mais de 50% e ela foi transferida para tratamento com Argatroban. A paciente começou a desenvolver isquemia nos dedos das mãos e dos pés bilateralmente, mas continuou com noradrenalina para melhor estabilidade hemodinâmica e ECMO-VV. Quatro dias após o início da ECMO-VV, a paciente apresentou severa assistolia e faleceu. Após esse relato, os autores concluem que o uso de ECMO-VV em pacientes com SRAG refratária, devido à infecções por COVID-19, ainda é controverso. Embora alguns estudos tenham mostrado uma alta taxa de mortalidade, apesar do tratamento agressivo, como foi neste relato de caso, eles não possuem número amostral suficientes. Por fim, os autores informam que, devido a opções de tratamento e alternativas limitadas para pacientes com SRAG refratária, estudos mais robustos que avaliam o uso da ECMO na COVID-19 são necessários.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 06/08 critérios foram atendidos, indicando alta qualidade metodológica. Observou-se que as características demográficas da paciente foram descritas de forma superficial. Em adição, as intervenções ou procedimentos de tratamento não foram descritos com clareza; faltam algumas informações sobre as posologias dos medicamentos utilizados no tratamento da paciente, bem como informações sobre o tempo para início da administração de alguns fármacos.

ATIVADOR DE PLASMINOGÊNIO TECIDUAL

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Observa-se que a mobi-mortalidade de pacientes com a COVID-19 é maior em pacientes com doenças cardiovasculares pré-existentes. Ademais, essa doença pode estar associada com lesão miocárdica. Os autores descrevem o relato de caso de paciente, 68 anos, sexo masculino, diagnosticado com a COVID-19. Reportou como história médica, câncer de pulmão e asma. Admitido no hospital com febre, tosse, dispneia e diarreia. Em exame físico, taquipneia e inabilidade de fala. Em exame de imagem pulmonar, opacidades bilaterais, acentuada em pulmão direito. Em exame de ECG, demonstrou infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMSST). O paciente recebeu 325 mg de aspirina, 600 mg de Plavix e 100 mg de ativador de plasminogênio tecidual (tPA).

Em seguida, foi intubado com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda. Dentro de 12 horas, o paciente sofreu uma parada cardiopulmonar e foi iniciado suporte avançado de vida cardiovascular. Posteriormente, foi encaminhado para a unidade de terapia intensiva, onde faleceu com falência múltipla de órgãos. Os autores discorrem que a lesão do miocárdio na COVID-19 é multifatorial, pois podem ocorrer uma toxicidade direta do vírus para os miócitos cardíacos, respostas inflamatórias sistêmicas, desestabilização da placa coronariana preexistente e piora da hipóxia. Não existe um mecanismo fisiopatológico claro para explicar o IAMEST na COVID-19, embora recomenda-se uma terapia tromboembolítica (tPA) como uma abordagem no manejo desta doença. Os autores concluem que a COVID-19 pode apresentar manifestações pulmonares, cardiovasculares, hematológicas e imunológicas graves que podem estar relacionadas ao desenvolvimento de IAMSST, embora sejam necessários estudos mais robustos para mensurar essa associação.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram contemplados. Os autores descrevem com clareza o tratamento e o desfecho observado. Não descreve claramente se foi utilizado um outro método diagnóstico, além do raio X, para o diagnóstico da COVID-19. O relato de caso não oferece evidência robusta para apoiar a tomada de decisão.

CORTICOSTEROIDES

REVISÃO NARRATIVA/ARTIGO DE OPINIÃO \ *DIVERSOS PAÍSES*

Trata-se de revisão narrativa que discute o tratamento com corticosteroides para tratar síndrome respiratória aguda grave (SRAG), em particular, causada pela COVID-19. O estudo critica a posição da OMS de não recomendar o uso rotineiro de corticosteroides para o tratamento de pneumonia viral causada por COVID-19 fora de ensaios clínicos. Os autores argumentam que a racionalidade da OMS para apoiar a recomendação baseia-se principalmente no risco de diminuição da depuração viral relatada em um estudo observacional e em evidências inconclusivas de estudos observacionais retrospectivos. Uma meta-análise mais recente encontrou uma alta correlação entre o tratamento com corticosteroides e possíveis fatores de confusão para resultados medidos, como gravidade da doença e comorbidades. Além disso, o tempo de internação, o uso de antivirais, a presença de insuficiência respiratória antes dos corticosteroides e a justificativa para o uso foram escassamente relatados nos estudos. Há evidências de poucos estudos observacionais sobre a SRAG causada por COVID-19. Em um relatório de 84 pacientes com COVID-19 e SRAG de um centro em Wuhan, China, a administração de metilprednisolona foi associada a risco reduzido de morte (HR = 0,38; IC 95%: 0,20-0,72; p = 0,003). Ademais, o Instituto Nacional Italiano de Doenças Infecciosas divulgou recomendações para o manejo clínico da COVID-19 que incluíam o uso de metilprednisolona ou dexametasona na SRAG associada. Embora exista uma grande divergência de opinião na literatura sobre se os corticosteroides devem ser utilizados em pacientes com COVID-19, os dois maiores estudos sobre H1N1 e SARS dão suporte ao seu uso. Os autores argumentam que evidência clínica inconclusiva não deve ser uma razão para o abandono do uso de corticosteroides na SRAG associada a COVID-19.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. O artigo se confunde com uma opinião dos autores a favor do uso de corticosteroides, portanto, é possível que eles tenham sido parciais em sua análise. Quando há falta de consenso, é necessário conduzir uma revisão sistemática e abrangente da literatura, com uma pergunta PICO estruturada e avaliação metodológica crítica dos achados, para determinar com confiança se o uso de corticosteroides é benéfico ou não para pacientes com SRAG associada a COVID-19.

TERAPIAS DIVERSAS

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *SINGAPURA*

Cloroquina ou hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, umifenovir, remdesivir, corticosteroides sistêmicos, heparina de baixo peso molecular, tocilizumabe, plasma convalescente e terapia com células-tronco mesenquimais: Autores realizaram busca no PubMed e na Cochrane Library para identificar estudos publicados que examinam medicamentos em investigação usados para tratar a COVID-19. Trinta estudos foram identificados, são eles: cloroquina ou hidroxicloroquina (HCQ) (7 estudos), lopinavir/ritonavir (5 estudos), umifenovir (2 estudos), remdesivir (4 estudos), corticosteroides sistêmicos (3 estudos), heparina de baixo peso molecular (HBPM) (2 estudos), tocilizumabe (2 estudos), plasma convalescente (3 estudos) e terapia com células-tronco mesenquimais (2 estudos). Foram identificadas sete diretrizes clínicas sobre o gerenciamento da COVID-19 por órgãos internacionais ou nacionais. As diretrizes da OMS, IDSA e Sobrevivendo à Sepse concordavam em usar tratamentos em investigação apenas dentro de ensaios clínicos. A IDSA recomendou o uso de cloroquina/HCQ com ou sem azitromicina, lopinavir/ritonavir, tocilizumabe e plasma convalescente no contexto de ensaios clínicos devido às atuais lacunas de conhecimento. As diretrizes da Sobrevivendo à Sepse foram contra o uso rotineiro de lopinavir/ritonavir, plasma convalescente e imunoglobulinas intravenosas em pacientes críticos com COVID-19 (recomendação fraca) e afirmaram que não há evidências suficientes para emitir recomendações sobre o uso de outros antivirais, interferons, cloroquina/HCQ ou tocilizumabe em pacientes críticos com COVID-19. Todas as diretrizes (exceto as diretrizes para Sobrevivendo à Sepse) recomendaram tratamento sintomático para casos leves, que foram geralmente definidos como infecções não complicadas do trato respiratório e podem não exigir hospitalização. Como complemento, as seções do NHC, SIMIT Lombardia e Sciensano recomendaram considerar o uso de cloroquina/HCQ e/ou lopinavir/ritonavir, inclusive para pneumonia. O FDA autorizou o uso emergencial de cloroquina e HCQ para tratamento de adultos e adolescentes hospitalizados com COVID-19 para os quais um ensaio clínico não está disponível ou a participação não é viável. As diretrizes do NHC também recomendaram o umifenovir nesta categoria, embora seja a única diretriz a sugerir o uso desse medicamento. A revisão destaca que os achados clínicos de estudos de pequena escala sem grupos de controle são em grande parte anedóticos, o que pode explicar os resultados díspares em diferentes estudos. Ademais, faltam informações sobre os possíveis efeitos adversos desses medicamentos na população de pacientes com COVID-19. Finalmente, esta revisão demonstra que vários ensaios heterogêneos com amostras pequenas resultarão inevitavelmente em vários achados heterogêneos difíceis de interpretar.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 8 de 16 critérios foram atendidos. Três critérios não foram aplicáveis devido a falta de meta-análise conduzida. Dessa forma, as limitações da revisão foram: falta de protocolo; não foi realizada busca abrangente; não é claro se a extração dos estudos foi realizada em duplicata; não foi providenciada lista de estudos excluídos com motivos. Ademais, os autores não relataram a fonte de financiamento dos estudos individuais.

MEDICAMENTOS IMUNOMODULADORES

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

O artigo discute sobre os mecanismos imunológicos da hiperinflamação por COVID-19 e o possível redirecionamento de medicamentos já aprovados para tratar essa doença emergente. Medicamentos imunomoduladores biológicos: o tocilizumabe é um medicamento de primeira linha para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas, especialmente em pacientes com comorbidades. No entanto, os médicos devem prestar muita atenção à possibilidade de que o bloqueio da IL-6 possa interferir na depuração viral ou exacerbar a inflamação pulmonar. O antagonista do receptor de IL-1, anakinra, parece uma abordagem razoável para o tratamento da hiperinflamação. Atualmente, vários ensaios de anakinra estão em andamento. Imunossupressores sintéticos direcionados: considerando a natureza hiperinflamatória da COVID-19, os inibidores de JAK1 e JAK2, como o baricitinibe e o ruxolitinibe, podem ser tratamentos potenciais. Foi demonstrado que o tratamento com hidroxicloroquina acelera a eliminação do vírus em pacientes com COVID-19, e a azitromicina reforça o efeito antiviral. No entanto, o uso de hidroxicloroquina e azitromicina pode causar cardiotoxicidade. Portanto, são necessários resultados de estudos em andamento para avaliar a eficácia e segurança da hidroxicloroquina na COVID-19. Corticosteroides: em uma revisão sistemática dos tratamentos com SARS, que incluiu 29 estudos com uso de corticosteroides, 25 estudos foram inconclusivos com relação ao seu efeito e quatro relataram corticosteroides como causadores de possíveis danos. Portanto, são necessários ensaios clínicos randomizados de alta qualidade para fornecer evidências conclusivas. O estudo também discute as possíveis aplicações da leflunomida e da talidomida para COVID-19. Outras estratégias de modulação imunológica sob investigação clínica incluem terapia com células-tronco e tratamento com plasma convalescente. O artigo conclui que os medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs), devido à sua natureza imunomoduladora, podem ser uma opção de tratamento potencial para COVID-19 grave. No entanto, existem vários problemas que precisam ser levados em consideração, como a questão da hiperinflamação versus replicação viral. Existem dois lados da terapia de imunomodulação no COVID-19, e os médicos devem determinar em que circunstância usar esses medicamentos, pois os imunossupressores podem afetar a resposta imune antiviral e o momento deve ser cuidadosamente considerado.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. O estudo faz uma busca sistematizada, porém não sistemática da literatura buscando tratamentos imunomodulatores, imunossupressores e anti-reumáticos que poderiam ser reposicionados para a COVID-19. O artigo traz uma discussão relevante da hiperinflamação e super ativação do sistema imunológico em resposta á infecção por SARS-CoV-2, assim como do momento da implementação da terapia, de modo que não atrapalhe a depuração viral. No entanto, ainda são necessários os resultados dos ensaios clínicos em andamento para permitir conclusões sobre a aplicabilidade e o momento da terapia imunomoduladora na COVID-19.

VACINA CHADOX1 NCOV-19

ESTUDO PRÉ-CLÍNICO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E REINO UNIDO*

Trata-se de um estudo pré-clinico que testou a eficácia da vacina ChAdOx1 nCoV-19 contra COVID-19. A vacina mostrou poder imunogênico em ratos de laboratório, suscitando resposta humoral. Com mesmo efeito em macacos *Rhesus*, foi observada redução da carga viral em lavado bronco alveolar e tecidos do trato respiratório. O experimento com camundongos utilizou 13 indivíduos (BALB/c e CD1) vacinados com ChAdOx1 nCoV-19 e vacina controle, sendo visualizados anticorpos específicos no grupo vacinado com ChAdOx1, assim como foi observada resposta de células T, níveis elevados de interferon gama e baixos níveis de IL-4 e IL-10. A imunogenicidade verificada em macacos ***Rhesus*** foi conduzida com vacinação de 6 indivíduos com uma dose de 2.5 x 1010 partículas de ChAdOx1, e outros 3 indivíduos vacinados com mesma dose de vacina controle. No grupo tratado, foi verificada intensa produção de anticorpos específicos (VN = 5-40) e células mononucleares do sangue periférico. Houve diferença significativa nos sinais clínicos entre os grupos, com o grupo controle apresentando alterações na respiração por mais tempo. Após inoculação, a carga viral do trato respiratório foi significativamente menor nos animais vacinados (p = 0.016), sem diferença na mucosa nasal e significativamente diferente no tecido pulmonar (p < 0,001). Ademais, houve maior produção de interferon gama em animais tratados, e sem diferença significativa entre os dois grupos na produção de outras citocinas TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10. No dia 7 após inoculação, não foi verificado indivíduo com pneumonia viral ou inflamação no pulmão. Os autores discutem que, aparentemente, a vacina impede a replicação de SARS-CoV-2 nas vias respiratórias. Atribuem a detecção de RNA viral na mucosa do nariz às altas doses de vírus aos quais os animais foram submetidos, o que é realisticamente improvável ao que os humanos são expostos. Por último, os autores informam que foram iniciados estudos clínicos fase 1 com a vacina em 23 de abril e que, até 13 de maio, mais de 1000 voluntários participaram.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *The ARRIVE guidelines Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*, o estudo contempla os principais requisitos de qualidade. Ressalta-se que o artigo não foi submetido a revisão por pares, o que ainda pode verificar fragilidades metodológicas.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NARRATIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Embora o conceito de terapia com plasma convalescente (PC) seja antigo, a COVID-19 tem apenas seis meses de idade. Portanto, existe um grande grau de incerteza quanto à seleção de doadores, elegibilidade do paciente, indicações e efeitos colaterais que merecem discussão. Posto isso, os autores colocam uma série de questões a serem consideradas para o tratamento com PC, baseado nas recomendações da FDA, a saber: (i) seleção de doadores e momento de extração do plasma: as recomendações são divergentes, mas sugere-se aguardar pelo menos 14 dias após o desaparecimento dos sintomas. (ii) titulação de anticorpos neutralizantes: a FDA recomenda uma titulação de pelo menos 1:160 como critério de inclusão para a seleção de doadores e, caso não seja possível, um título de 1:80 pode ser considerado aceitável. (iii) melhor candidato para terapia com PC: o tratamento deve ser restrito a pacientes gravemente enfermos, definido como um ou mais dos seguintes fatores: dispneia (FR≥3/min), saturação de oxigênio sanguínea (≤ 93%), relação paO2/FIO2 (<300) e piora radiológica com o aparecimento de infiltrados pulmonares (> 50%), além de falência respiratória, choque séptico ou falência múltipla de órgãos. (iv) uso profilático: é uma indicação potencial em populações vulneráveis, como pacientes com múltiplas condições médicas, prestadores de serviços de saúde e indivíduos expostos a casos confirmados de COVID-19, embora não proposta pelo FDA. (v) complicações do uso de PC: embora os resultados ainda sejam limitados, até o momento, nenhum dos estudos mostrou reações adversas significativas, porém deve haver monitoramento como haveria em qualquer transfusão. Os autores finalizam comentando que há vários ensaios clínicos registrados em andamento que tem como objetivo atestar a eficácia do tratamento com PC.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores fazem um considerável levantamento das atuais evidências e recomendações da FDA para o tratamento com o plasma convalescente.

LOPINAVIR, ARBIDOL E RITONAVIR

REVISÃO NARRATIVA \ CHINA

Foi realizada uma revisão narrativa sobre complicações hepáticas da COVID-19 e tratamento. De acordo com os estudos incluídos na revisão, a lesão hepática na COVID-19 como primeira manifestação da doença é um evento raro, na maior parte dos casos, ela é secundária e um pouco mais tardia, sendo comum em pacientes graves internados em UTI. Alterações na bilirrubina, AST/ALT podem ter valor prognóstico. Os autores recomendam que as anormalidades bioquímicas hepáticas leves devem ser tratadas quando são empregados medicamentos antivirais e de suporte, e não recomendam a aplicação preventiva de drogas protetoras e redutoras de enzimas. Os casos de insuficiência hepática aguda devem ser identificados, determinando a escolha de medicamentos protetores e redutores de enzimas nesses casos, além disso, esses pacientes devem ser monitorados de forma intensiva, receber tratamento sintomático e de suporte, com correção da hipoproteinemia. Quando houver

suspeita de dano hepático por medicamentos, deve-se considerar a interrupção ou redução da quantidade de medicamentos suspeitos e avaliar o grau de lesão hepática, somado ao ajuste do plano de tratamento. Não devem ser descontinuados os tratamentos anti-HBV ou anti-HCV. Quando a hepatotoxicidade, os autores comentam que, na China, a lesão hepática induzida por drogas é comum, e tem como causa, alguns medicamentos tradicionais de patentes chinesas, antitumorais, antituberculose, antimaláricos, antibióticos. No curso da COVID-19 algumas drogas antipiréticas e analgésicas, que contêm acetaminofeno podem levar a hepatoxicidade, outros antivirais como lopinavir, arbidol, ritonavir e outros medicamentos antivirais podem levar ao dano hepático. Os autores concluem que a COVID-19 combinada a lesão hepática é muito comum, sua incidência é mais alta em pacientes com doença grave ou crítica do que naqueles com doença leve. O dano hepático inclui diversos mecanismos, portanto, os médicos devem estar atentos à sua ocorrência no diagnóstico e tratamento da COVID-19, para estabelecer uma estratégia de tratamento individualizada.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliar revisões narrativas. O estudo tem como principal contribuição alertar sobre a ocorrência de lesões hepáticas na COVID-19, e da associação com gravidade quando estes danos estão presentes.

TOCILIZUMABE, CANAKINUMABE, ANAKINRA, ETANERCEPTE, INFLIXIMABE, CÉLULAS ESTROMAIS MESENQUIMAIS

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

Nesta revisão narrativa, os autores discutem a relação entre o processo inflamatório induzido pela infecção por SARS-CoV-2 e os danos cardiovasculares observados em pacientes com COVID-19. Segundo os autores, a infecção viral direta, a tempestade de citocinas e o agravamento de doenças cardiovasculares pré-existentes são possíveis mecanismos envolvidos no comprometimento cardiovascular decorrente da COVID-19. Todos esses 3 mecanismos estariam ligados a uma hiperativação inflamatória, fundamental no desenvolvimento desses danos. Baseados nessa observação, os autores defendem que, além do tratamento cardiovascular convencional, a terapia anti-inflamatória é uma estratégia razoável para casos graves de COVID-19. Nesse sentido, após revisarem as características inflamatórias da doença, os autores trazem uma discussão sobre os tratamentos atuais mais promissores, bem como sobre as terapias anti-inflamatórias cardiovasculares que apresentaram resultados positivos em ensaios clínicos anteriores. Recomendam o uso de fármacos como o tocilizumabe (bloqueio de IL-6), canakinumabe (anticorpo monoclonal IL-1β), anakinra (antagonista do receptor de IL-1) e TNF-α (etanercepte, infliximabe) para controlar a tempestade de citocinas na fase aguda da COVID-19, reduzindo assim o comprometimento cardiovascular. Defendem ainda que o uso de células estromais mesenquimais (CTMs) alogênicas, com resposta imunológica (Th2) ativada, podem aumentar o nível de IL-10 na fase aguda da COVID-19 e servir como possível solução para danos mediados pela inflamação. Por fim, recomendam que tais terapias sejam consideradas como referência no manejo da COVID-19, e que ensaios clínicos relacionados a esses fármacos continuem sendo conduzidos.[21]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, observou-se que os autores apresentaram uma vasta revisão da literatura, que explica, de forma clara e racional, a relação entre os processos inflamatórios e os danos cardiovasculares induzidos pela COVID-19. Em outras palavras, considera-se que as referências apresentadas nesta revisão são coerentes com as discussões apresentadas. Contudo, a recomendações feitas pelos autores, para que as terapias aqui apresentadas sejam consideradas como referência no manejo da COVID-19, devem ser interpretadas com cautela, uma vez que ensaios clínicos que investigam a segurança e eficácia desses medicamentos no combate à COVID-19 ainda estão em andamento.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. Antwi-Amoabeng D, Kanji Z, Ford B, Beutler BD, Riddle MS, Siddiqui F. **Clinical Outcomes in COVID-19 Patients Treated with Tocilizumab: An Individual Patient Data Systematic Review**. Journal of Medical Virology. (2020) doi: https://doi.org/10.1002/jmv.26038
2. Tselios K, Skendros P. **Hydroxychloroquine against COVID-19: A critical appraisal of the existing evidence**. Eur J Rheumatol XX April 2020; 10.5152/eurjrheum.2020.2064 [Epub Ahead of Print].
3. Zhu FC, Li YU, G XH, Hou LIH, Wang WJ, *et al.* **Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial**. The Lancet, Published online May 22, 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3.
4. Gonzalez-Cao M, Antonazas-Basa M, Puertolas T, Munoz-Couselo E, Manzano JL, Carrera C, *et al.* **Cancer immunotherapy does not increase the risk of death by COVID-19 in melanoma patients**. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.05.19.20106971. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/21/2020.05.19.20106971.
5. Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Yan F. **Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19**. Crit Care. 2020 May 19;24(1):241. doi: 10.1186/s13054-020-02964-w.
6. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Grory BM, Raz E, Humbert K, *et al.* **SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System**. Stroke. 2020;51:00 – 00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335
7. Yan D, Liu X-Y, Zhu Y-nan, *et al.* **Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in hospitalised non-critically ill patients with SARS-CoV-2 infection**. Eur Respir J 2020; in press (https://doi.org/10.1183/13993003.00799-2020).
8. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. **Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis**. The Lancet [Internet]. [citado 22 de maio de 2020]; Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6
9. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, *et al.* **Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by Covid-19: Can We Do More on Glycemic Control? Diabetes Care**. 2020 May 19:dc200723. doi: 10.2337/dc20-0723.
10. Christie DB, Nemec HM, Scott AM, Buchanan JT, Franklin CM, Ahmed A, *et al.* **Early Outcomes with Utilization of Tissue Plasminogen Activator in COVID-19 Associated Respiratory Distress: A series of five cases**. J Trauma Acute Care Surg. 2020 May 14;. doi: 10.1097/TA.0000000000002787. [Epub ahead of print]
11. Barzegar M, Mirmosayyeb O, Nehzat N, Sarrafi S, Khorvash F, Maghzi AH, Shaygannejad V. **COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod**. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7:e753. doi:10.1212/NXI.0000000000000753
12. Lo Caputo S, Corso G, Clerici M, Santantonio T. **Baricitinib: a chance to treat COVID-19?**. J Med Virol.(2020) Accepted Author Manuscript. doi:10.1002/jmv.26033
13. Douedi S, Alshami A, Costanzo E. **Extracorporeal Membrane Oxygenation as Treatment of Severe COVID-19 Infection: A Case Report**. Cureus 12(4): e7714, 2020. DOI 10.7759/cureus.7714
14. Kariyanna PT, Hossain N, Jayarangaiah A, Hossain NA, Francois JC, Marmur JD, *et al.* **Pharmaco-invasive Therapy for STEMI in a Patient with COVID-19: A Case Report**. Am J Med Case Rep. 2020;8(7):192-196. Epub 2020 Apr 22.

15. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. **Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019**. Crit Care Explor [Internet]. 2020;2(4). Available from: https://journals.lww.com/ccejournal/Fulltext/2020/04000/Rationale_for_Prolonged_Corticosteroid_Treatment.18.aspx
16. Xu X, Ong YK, Wang DY. **Role of adjunctive treatment strategies in COVID-19 and a review of international and national clinical guidelines**. Mil Med Res [Internet]. 2020;7(1):22. Available from: https://doi.org/10.1186/s40779-020-00251-x
17. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. **The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? Lancet Rheumatol [Internet]**. 2020 May 21; Available from: https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30120-X
18. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, *et al.* **ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques**. bioRxiv. 2020 Jan 1;2020.05.13.093195. Available from: http://biorxiv.org/content/early/2020/05/13/2020.05.13.093195.
19. Sahu KK, Jindal V, Siddiqui AD, Cerny J, Gerber JM. **Convalescent Plasma Therapy: A Passive Therapy for An Aggressive COVID-19**. J Med Virol. 2020 May 21. doi: 10.1002/jmv.26047.
20. Tian D & Ye Q. **Hepatic complications of COVID-19 and its treatment**. J Med Virol. 2020.Accepted Author Manuscript. doi:10.1002/jmv.26036
21. Wang L, Zhang Y, Zhang S. **Cardiovascular Impairment in COVID-19: Learning From Current Options for Cardiovascular Anti-Inflammatory Therapy**. Hypothesis and Theory Article. Front. Cardiovasc. Med., 30 April 2020 | https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00078
22. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 15:página 1-página 39

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (25 de maio de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 22/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04397757/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	22/05/2020	University of Pennsylvania
2	NCT04397328/ Canadá	Antimaláricos	Hidroxicloroquina como profilaxia pós exposição	Placebo	Ainda não recrutando	22/05/2020	Lawson Health Research Institute
3	NCT04398303/ EUA	Terapia celular	ACT-20-MSC (células-tronco mesenquimais derivadas umbilicais alogênicas humanas) e ACT-20-CM (células-tronco mesenquimais derivadas umbilicais alogênicas humanas em meio condicionado)	Placebo	Ainda não recrutando	22/05/2020	Aspire Health Science
4	NCT04397523/ Macedônia do Norte	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem intervenção	Recrutando	22/05/2020	Institute for Transfusion Medicine of RNM; University Clinic for Infectious Diseases, North Macedonia
5	NCT04397562/ Federação Russa	Anticorpo monoclonal – anti IL-6	Levilimab	Placebo	Recrutando	22/05/2020	Biocad
6	NCT04397718/ EUA	Antineoplásico	Degarelix	Placebo	Ainda não recrutando	22/05/2020	VA Office of Research and Development
7	NCT04398004/ Grécia	Antibiótico	Claritromicina	Sem intervenção	Recrutando	22/05/2020	Hellenic Institute for the Study of Sepsis
8	NCT04398290/ EUA	Terapia de suporte	Óxido nítrico; gás nitrogênio; gás oxigênio	Placebo	Ainda não recrutando	22/05/2020	Roger Alvarez; Bellerophon Therapeutics; University of Miami
9	NCT04397510/ País não declarado	Anticoagulante	Heparina	Placebo	Ainda não recrutando	22/05/2020	Frederick Health
10	NCT04397692/ EUA	Terapia de suporte	Óxido nítrico fornecido via sistema LungFit	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	22/05/2020	Beyond Air Ltd

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 22/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
11	NCT04397497/ Itália	Produto biológico	Mavrilimumab	Placebo	Ainda não recrutando	22/05/2020	Ospedale San Raffaele
12	NCT04398147/ Canadá	Imunoterapia	Nova vacina recombinante de coronavírus (vetor de adenovírus tipo 5)	Placebo	Ainda não recrutando	22/05/2020	
13	NCT04397796/ EUA	Terapia celular	BM-Allo.MSC	Placebo	Ainda não recrutando	22/05/2020	NantKwest, Inc.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/20	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19 Brasil II: Pacientes Graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/20	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/20	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-INI/FIOCRUZ
5	01/04/20	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/20	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/20	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/20	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/20	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/20	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/20	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/20	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/20	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/20	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) — Brace Corona trial	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/20	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/20	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/20	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/20	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/20	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/ FIOCRUZ Minas
21	11/04/20	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/20	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/20	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/20	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de infecção pelo novo Coronavírus 2019 (SARS-CoV-2)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
27	17/04/20	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/20	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/20	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/20	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/20	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	27/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de celulas-tronco mesenquimais em pacientes com Covid-19.	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul — HCPA/UFRGS
35	30/04/2020	Avaliação das Características Clínicas, Laboratoriais e Prognóstico de Pacientes com Lesão Cardíaca Infectados pelo COVID-19 ou Cardiotoxicidade pelo Tratamento com Hidroxicloroquina ou Azitromicina: CORONAHEART Registry	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — HCFMUSP
36	04/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antônio Prudente Hospital A. C. Camargo Cancer Center
37	04/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
38	04/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com Covid-19 e preditores de gravidade: Ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência — SP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
39	07/05/2020	Monitorização dos efeitos cardiovasculares da Hidroxicloroquina/Azitromicina em pacientes com COVID-19	Universidade Federal de São Paulo Unifesp
40	12/05/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira de Educação e Assistência
41	12/05/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
42	12/05/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia- HEMOCENTRO
43	12/05/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz dediminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
44	15/05/20	O papel de intervenções de saúde tele-guiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	15/05/20	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul- FUCS/RS
46	16/05/20	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
47	16/05/20	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
48	16/05/20	ESTUDO CONTROLADO DE FASE IIb, DUPLO CEGO E RANDOMIZADO PARA AVALIAR EFICÁCIA E SEGURANÇA DA IVERMECTINA EM PACIENTES COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina- S. J. do Rio Preto
49	19/05/20	AVALIAÇÃO DO USO DE IVERMECTINA ASSOCIADO A LOSARTANA PARA PROFILAXIA DE EVENTOS GRAVES EM PACIENTES COM DOENÇA ONCOLÓGICA ATIVA E DIAGNÓSTICO RECENTE DE COVID-19.	Fundação Faculdade de Medicina
50	20/05/20	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
51	20/05/20	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
52	21/05/20	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.